

Caleidoscopio

Italiano

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 2 - Giugno 1983 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

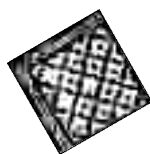


Sergio Rassu

L'ipotalamo endocrino

Anatomia

Fisiologia e Fisiopatologia



Direttore Responsabile
Sergio Rassu

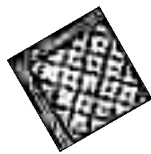
Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1983

Caleidoscopio

Italiano



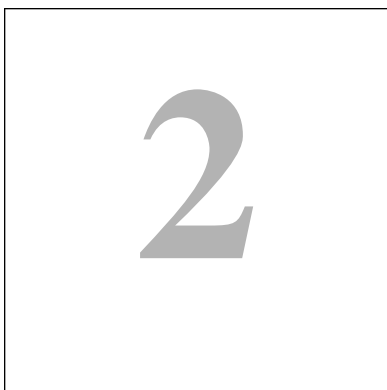
Sergio Rassu



L'ipotalamo endocrino

Anatomia

Fisiologia e Fisiopatologia



Direttore Responsabile
Sergio Rassu



Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1983

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Questo secondo volume che affronta il difficile argomento dell'ipotalamo endocrino, rappresenta la sequenza logica del primo e l'inizio dell'esame sistematico delle ghiandole endocrine.

Non a caso l'ipotalamo può essere considerato il simbolo dello sviluppo della endocrinologia moderna e della eliminazione della barriera che separava sistema endocrino e sistema nervoso.

Il testo vuol essere una sintetica e chiara puntualizzazione delle principali conoscenze sulla anatomia, fisiologia e fisiopatologia ipotalamica tralasciando, per quanto possibile, polemiche, dubbi o incertezze che sono ancora numerosi. Questa scelta ha determinato la voluta assenza di alcuni argomenti e la riduzione di altri.

Devo nuovamente ringraziare il dott. Antonio Masala per la sua puntuale e preziosa collaborazione e il sig. Rinaldo Risso della Medical Systems per l'assistenza completa fornita.

Sergio Rasso

Introduzione

Il Sistema nervoso centrale può essere diviso per convenienza in encefalo e midollo spinale. L'encefalo, che è nella cavità cranica, comprende numerose regioni di considerevole significato funzionale e morfologico (fig. 1), tra queste si trova il diencefalo una struttura mediana e simmetrica (fig. 2).



Figura 1. Rappresentazione schematica delle principali zone dell'encefalo.

L'ipotalamo fa appunto parte del diencefalo, si trova alla base del cervello e costituisce il tessuto nervoso che circonda il pavimento e le pareti laterali del terzo ventricolo (fig. 3).

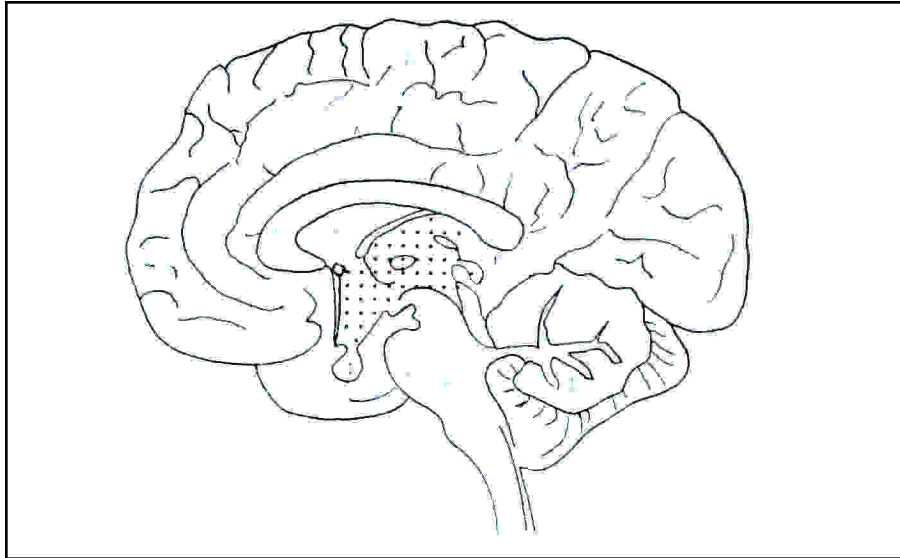


Figura 2. Sezione sagittale mediana del cervello. \square regione diencefalica che comprende il talamo, l'epitalamo, e l'ipotalamo.
Abbreviazioni: A, emisfero cerebrale; B, setto pullucido; C, corpo calloso; D, cervelletto; E, ponte; F, epifisi; G, ipofisi.

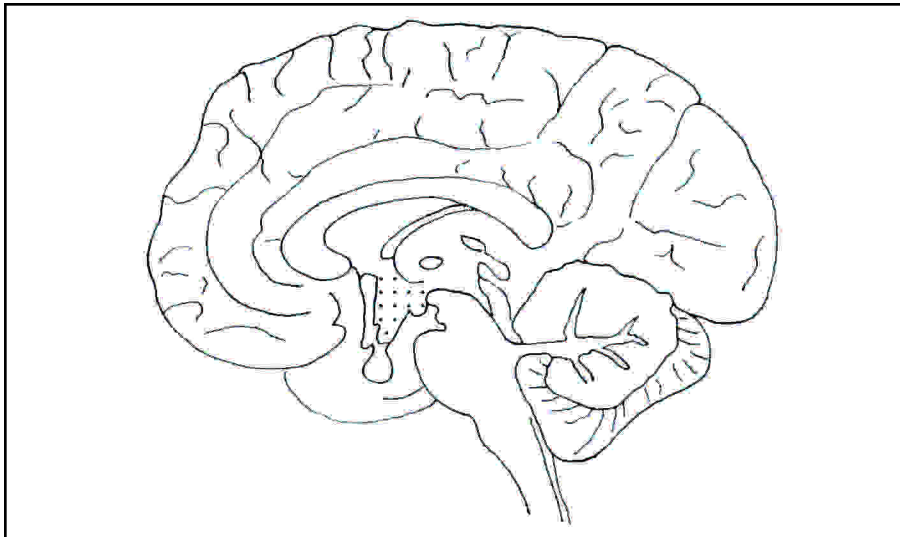


Figura 3. Sezione sagittale mediana del cervello \square Regione ipotalamica.

Le dimensioni dell'ipotalamo sono approssimativamente 1,5 cm dall'alto in basso e 1,3 cm da un'estremità laterale all'altra; il peso è di circa 2,5 gr. L'ipotalamo (fig. 4) è limitato anteriormente dalla lamina terminale, posteriormente del margine posteriore dei corpi mammillari, in basso finisce con il tuber cinereum che si estende sino al peduncolo ipofisario unendo l'ipotalamo alla ghiandola pituitaria, lateralmente i margini sono mal definiti anche se la capsula interna forma un limite approssimativo.

Tuttavia questi confini topografici sono arbitrari e sistemi funzionalmente vicini attraversano molte di queste strutture.

Questa regione del cervello, per il controllo completo che esercita sull'attività dell'ipofisi viene considerata ormai un organo endocrino.

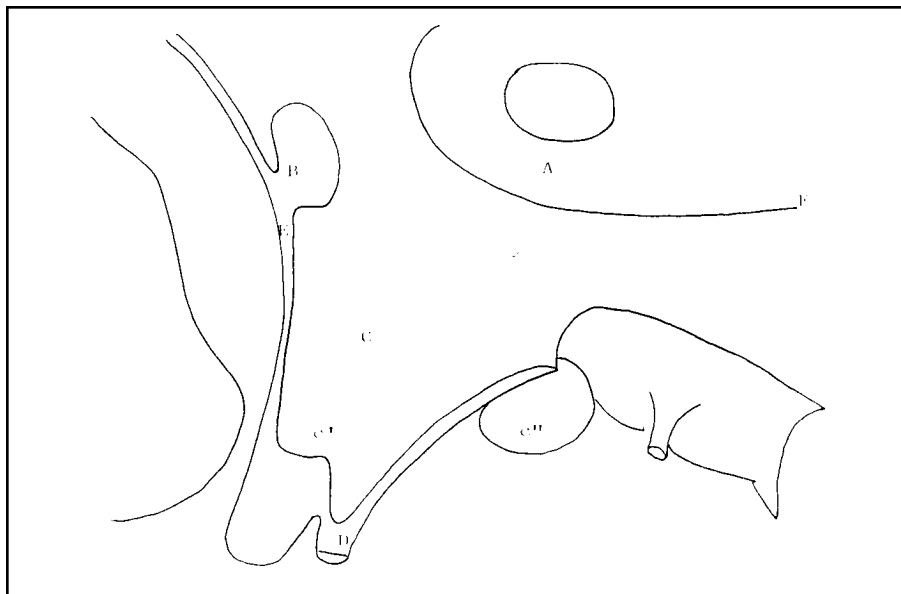


Figura 4. Rappresentazione schematica della regione ipotalamica. Abbreviazioni: A, talamo; B, commisura anteriore; C, ipotalamo; c' tuber cinereum; c'' corpi mammillari; D, peduncolo infundibulare; E, lamina terminale; F, solco ipotalamico.

1. Struttura e vascolarizzazione dell'ipotalamo

La componente cellulare dell'ipotalamo è rappresentata da neuroni (fig. 5) di varie dimensioni raggruppati in nuclei a volte mal definiti o dispersi nel tessuto nervoso.

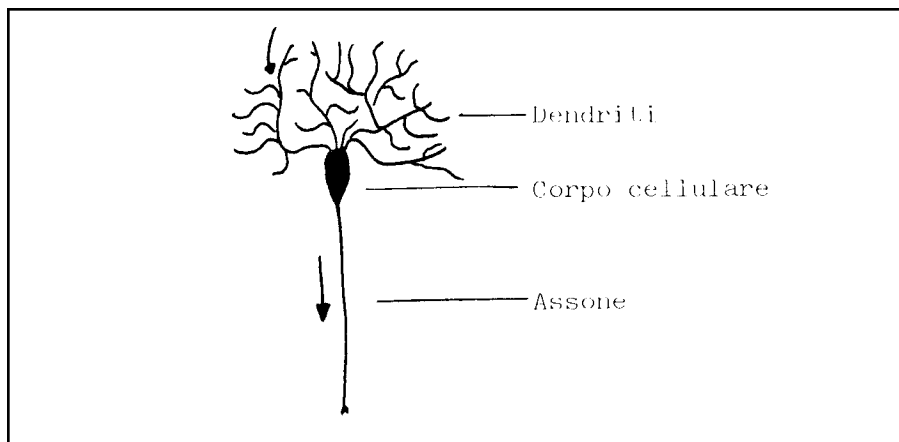


Figura 5. Rappresentazione schematica di un neurone. In evidenza i dendriti che ricevono gli impulsi provenienti da altri neuroni, il corpo cellulare e l'assone lungo il quale vengono trasportati i neurotrasmettitori per essere secreti in corrispondenza della terminazione sinaptica da dove passano nell'omonimo spazio.

I neuroni più grandi (magnocellulari) formano i nuclei sopraottico e paraventricolare (figg. 6 e 7), gli assoni di queste cellule formano parte del peduncolo ipofisario e terminano (la maggior parte ma non esclusivamente) nel processo infundibulare dell'ipofisi.

Una seconda popolazione di neuroni, più piccoli, sono dispersi in tutto l'ipotalamo. I limiti di questi nuclei sono meno definiti rispetto ai precedenti, il loro numero e la loro nomenclatura è pertanto spesso non univoco.

Tuttavia, i più importanti nuclei possono essere raggruppati in due grossi gruppi: quelli mediani e quelli laterali.

Tra i nuclei mediani (figg 6 e 7) ricordiamo il nucleo preottico, il ventromediale, il dorso mediale, l'anteriore e il posteriore, l'arcuato o infundibulare, il nucleo dei corpi mammillari, l'area periventricolare.

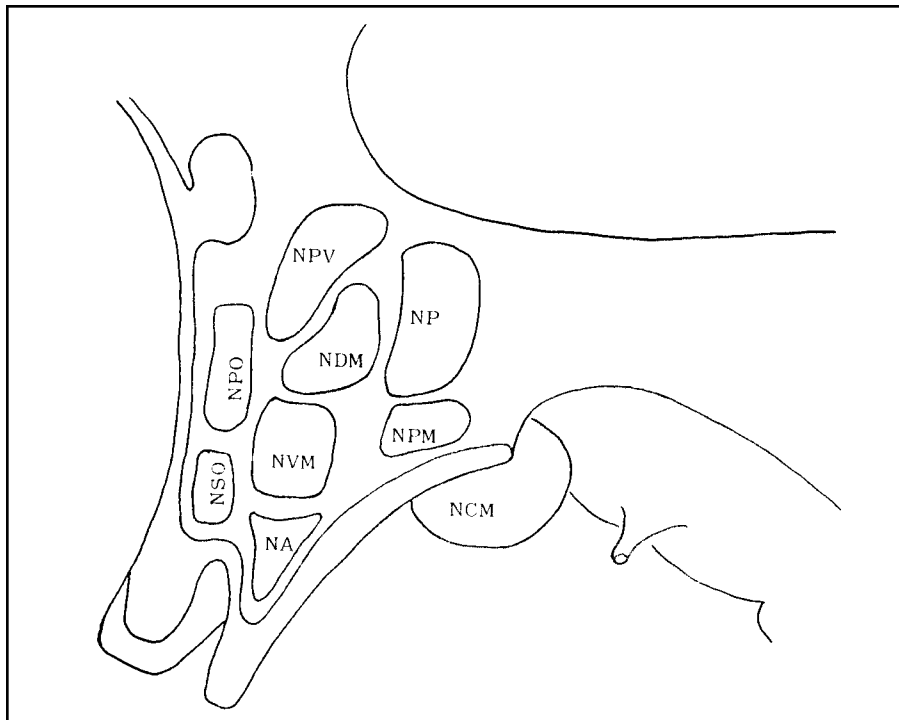


Figura 6. Rappresentazione schematica di alcuni nuclei ipotalamici mediani. Sezione sagittale dell'ipotalamo. Abbreviazioni: NPV, nucleo paraventricolare; NPO, nucleo preottico e area anteriore; NSO, nucleo sopraottico; NVM, nucleo ventromediale; NDM, nucleo dorso mediale; NP, nucleo posteriore; NA, nucleo arcuato; NCM, nucleo corpo mammillari; NPM, nucleo premammillare.

I più importanti nuclei laterali sono il nucleo ipotalamico laterale e il nucleo tuberale laterale. Gli assoni che originano da questi neuroni (peptidergici e aminergici) formano il fascino tuberо-infundibulare che termina nell'eminenza mediana del tuber cinereum e nella parte prossimale del peduncolo ipofisario.

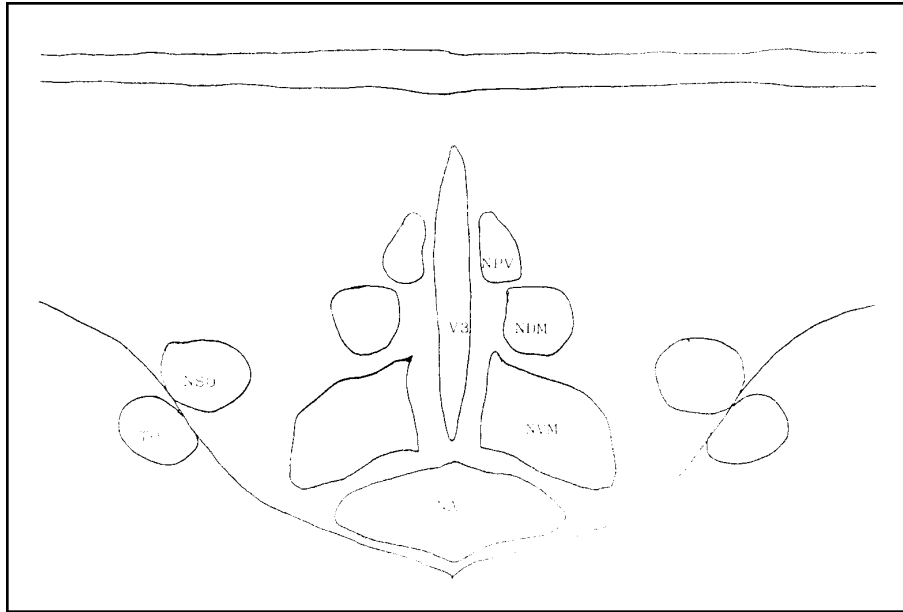


Figura 7. Rappresentazione schematica di alcuni dei nuclei ipotalamici (sezione frontale). Abbreviazioni: V3, terzo ventricolo; NPV, nucleo para-ventricolare; NDM n. dorsomediale; NVM, n. ventromediale; NA, n. arcuato; NSO, n. sopraottico; TO, tratto ottico.

Per ipotalamo medio basale (MBH) si intende infine la parte mediana ed inferiore dell'ipotalamo includendo in questo l'eminenza mediana, i nuclei arcuati, parte dei nuclei ventromediali, paraventricolari, l'area pre-mammillare e i corpi mammillari escludendo l'area preottica e il nucleo sopraottico (fig.8).

Una seconda popolazione di cellule è rappresentata da quelle ependimali che rivestono il terzo ventricolo alle regioni più laterali dell'eminenza mediana adiacenti ai neuroni o vicino alla rete capillare.

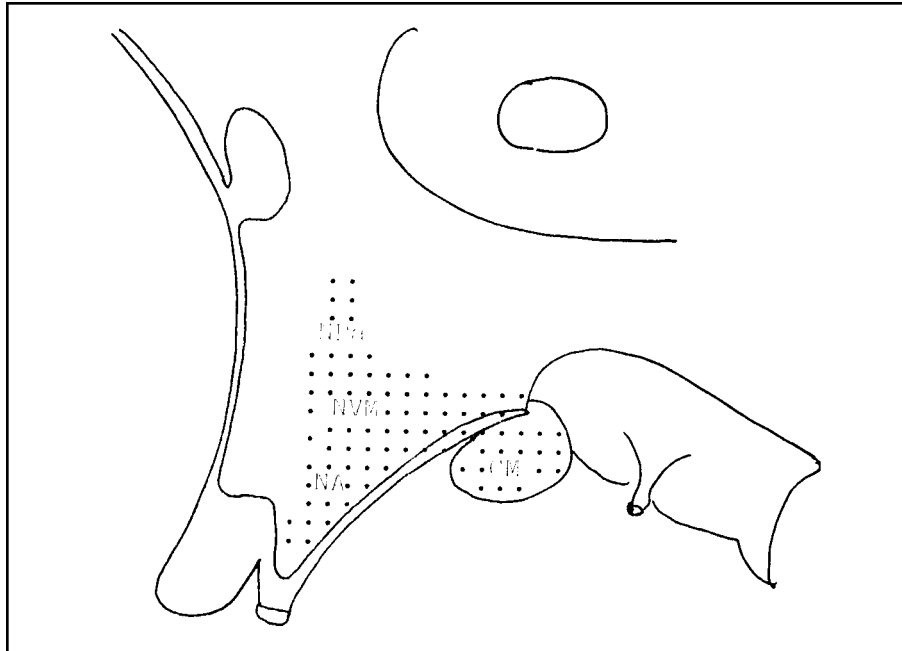


Figura 8. Rappresentazione schematica della regione ipotalamica denominata «ipotalamo medio basale» Abbreviazioni: NA, nucleo arcuato; NVM, nucleo ventromediale; NPa, nucleo paraventricolare; CM, corpi mammillari.

Il significato fisiologico dei taniciti è tuttora oggetto di studio e alcuni ritengono che siano coinvolti nel trasporto di ormoni ipotalamici dal terzo ventricolo, dove vengono secreti, all'eminenza mediana e quindi all'ipofisi anteriore.

La vascolarizzazione dell'ipotalamo basale (che differisce da quella della parte più alta dell'ipotalamo) deve il suo interesse al ruolo importante che ha questa nel trasporto degli ormoni ipofisiotropi. I vasi originano dall'anello arterioso (circolo di Willis) o direttamente dalla carotide.

In particolare (fig. 9) le arterie ipofisarie superiori formano un anello arterioso intorno alla parte superiore del peduncolo ipofisario, quindi si ramificano in anse nel parenchima dell'eminenza mediana e nella parte alta

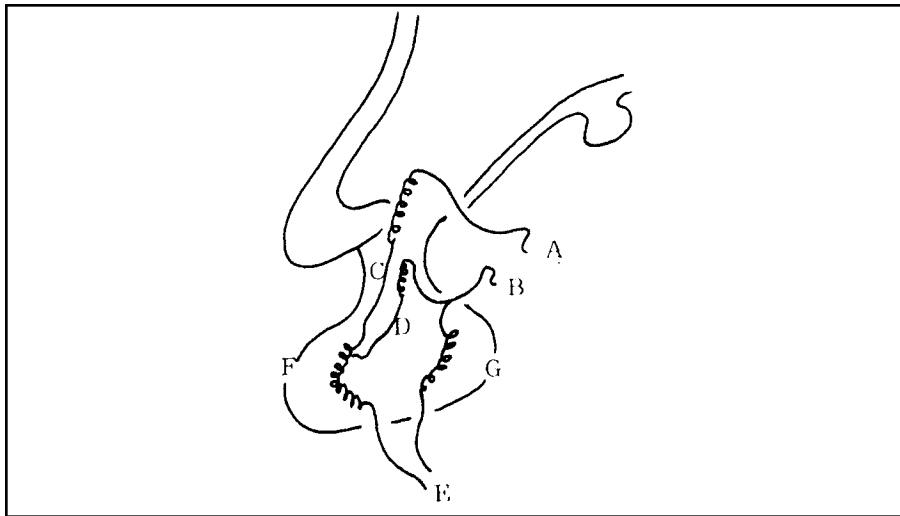


Figura 9. Rappresentazione schematica della vascolarizzazione ipotalamo ipofisaria: A, arterie ipofisarie superiori; B, arterie ipofisarie inferiori; C, vene portali lunghe; D, vene portali corte; E, vene ipofisarie che drenano nei vicini seni venosi; F, ipofisi anteriore; G, ipofisi posteriore. -Nota che per semplicità non sono state rappresentate le anastomosi tra la rete vascolare dell'ipofisi anteriore e quella posteriore.

del peduncolo ipofisario formando una prima rete capillare in stretto rapporto con le terminazioni nervose dei nuclei ipotalamici.

Questa rete capillare viene drenata dai vasi portali lunghi che arrivano all'adenoipofisi dove si ramificano in sinusoidi. La parte bassa del peduncolo viene vascolarizzata dalle arterie ipofisarie inferiori e questa rete capillare viene drenata dai vasi portali corti che arrivano anch'essi all'adenoipofisi dove si capillarizzano nuovamente.

2. Trasporto degli ormoni ipotalamici

Gli assoni dei neuroni che trasportano gli ormoni ipofisiotropi ipotalamici e che costituiscono il fascio tuberoinfundibolare, una volta arrivati nell'eminenza mediana possono entrare in contatto con gli assoni di altri neuroni dello stesso fascio e quindi modularne l'attività, oppure possono secernere gli ormoni nell'interstizio, di dove passano nelle anse capillari fenestrate del plesso primario del sistema portale ipofisario per arrivare all'ipofisi.

Esiste la possibilità poi che si mettano in contatto con quelle particolari cellule ependimali che attraversano l'eminenza mediana e che si chiamano taniciti o, infine, possono secernere i neuroormoni in corrispondenza del lume del terzo ventricolo, da dove possono essere riassorbiti dai taniciti e da questi convogliati nel plesso capillare dell'eminenza mediana (fig. 10).

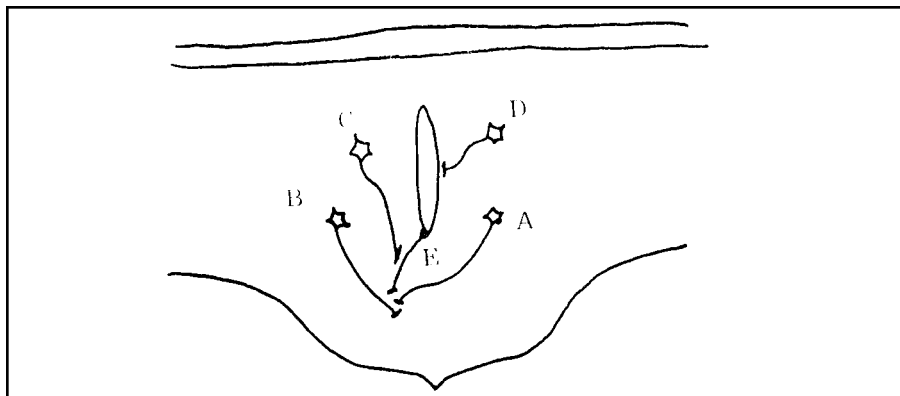


Figura 10. Possibili vie di trasporto degli ormoni ipofisiotropi. Il neurone (A) può entrare in contatto sinaptico con un altro neurone. Il neurone (B) trasporta l'ormone e lo secerne nello spazio interstiziale dell'eminenza mediana e di qui passa nel plesso capillare; oppure un altro neurone (C) entra in rapporto con i taniciti (E); oppure la secrezione (neurone D) avviene all'interno del ventricolo.

Gli assoni dei neuroni costituenti i nuclei sopraottico e paraventricolare ipotalamici raggiungono invece la postipofisi passando nel peduncolo ipofisario.

Tuttavia questo rappresenta un modo schematico di illustrare questi fenomeni in quanto alcuni assoni della via sopraottica ipofisaria terminano nel plesso capillare dell'eminenza mediana e quindi arrivano all'ipofisi anteriore. Inoltre la postipofisi riceve fibre che partono da nuclei differenti da quelli sopraottico e paraventricolare.

D'altra parte è oggi chiaro che esiste, lungo queste stesse vie, la possibilità di un flusso retrogrado diretto dall'ipofisi all'ipotalamo.

Infatti ormoni ipofisari marcati iniettati nell'ipofisi sono stati trovati nell'ipotalamo infatti e biologicamente attivi. Il plesso capillare è senza dubbio la via più importante anche perché il gradiente di pressione che assicura il flusso verso l'ipofisi può essere facilmente invertito e in questo plesso sono state trovate elevate concentrazioni di ormoni ipofisari, tuttavia questo flusso retrogrado potrebbe avvenire lungo gli assoni (dalla postipofisi) e il liquido cerebrospinale (con l'intervento in questo caso dei taniciti, figg. 11, 12 e 13).

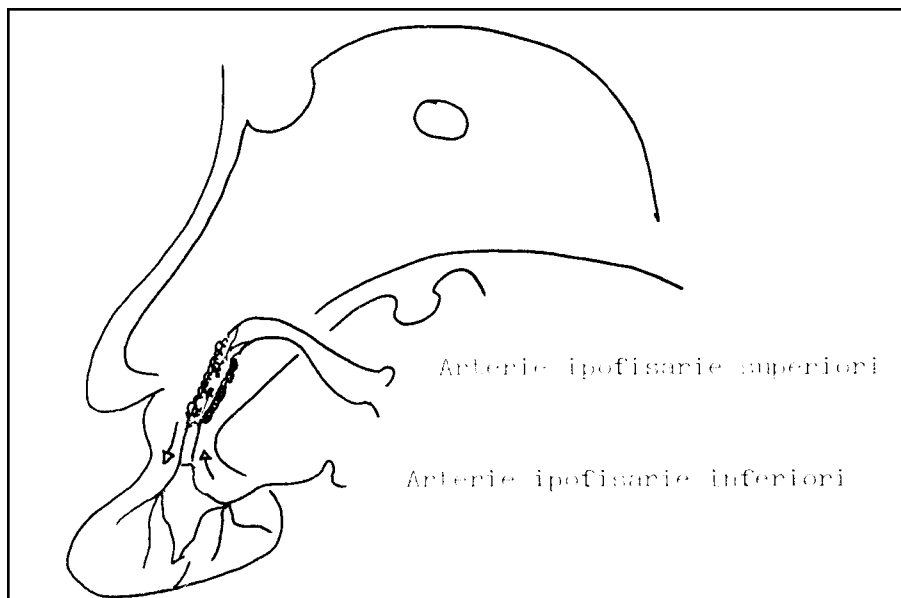


Figura 11. Possibili vie di trasporto degli ormoni dall'ipotalamo all'ipofisi e viceversa: vascolare.

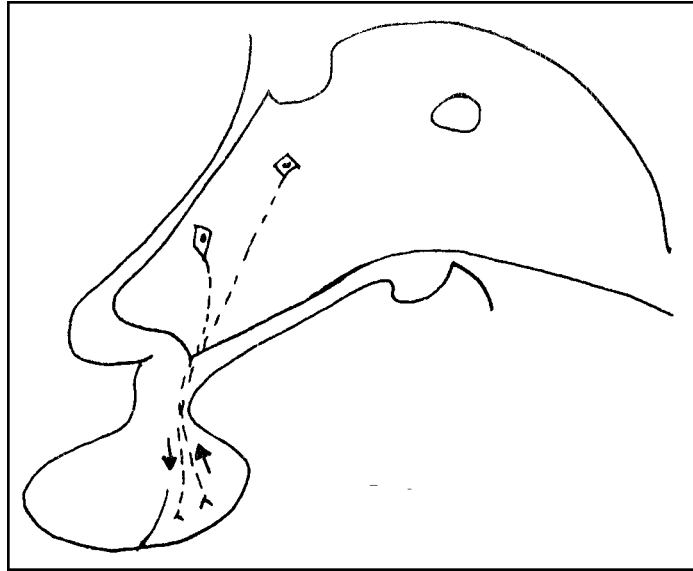


Figura 12. Possibili vie di trasporto degli ormoni dall'ipotalamo all'ipofisi e viceversa: neurale.

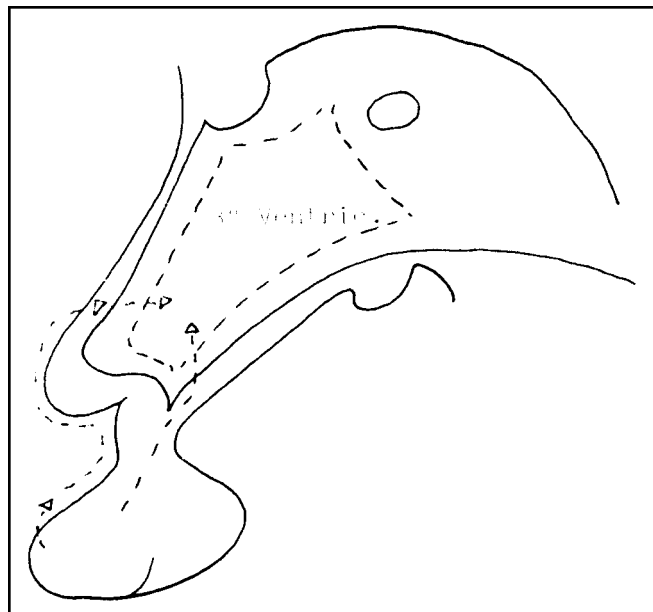


Figura 13. Possibili vie di trasporto degli ormoni dall'ipotalamo all'ipofisi e viceversa: liquor.

3. Ormoni ipotalamici e loro struttura

Il primo peptide ipotalamico biologicamente attivo isolato nel sistema nervoso centrale fu la vasopressina o adiuretina che, come l'ossitocina, viene poi immagazzinata nella postipofisi. Questo diede impulso allo studio e alla ricerca di altri ormoni ipotalamici (fig. 14) che per la loro caratteristica di

Vasopressina	(AVP)
Ossitocina	(OXT)
Ormone stimolante l'ormone luteinizzante	(LHRH)
Ormone stimolante l'ormone tireotropo	(TRH)
Somatostatina	(GHRH)
Fattore stimolante l'ormone della crescita	(GRF)
Fattore stimolante l'ormone adrenocorticotropo	(CRF)
Fattore stimolante la prolattina	(PRF)
Fattore inibente la prolattina	(PIF)
Fattore stimolante l'ormone stimolante i melanociti	(MRF)
Fattore inibente l'ormone stimolante e melanociti	(MIF)

Figura 14. Elenco degli ormoni ipotalamici caratterizzati o di cui è stata ipotizzata l'esistenza.

pyroGlu-His-Pro.NH ₂	TRH
$\begin{array}{c} \text{H. Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys.OH} \\ \text{pyro.Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly.NH}_2 \end{array}$	Somatostatina LHRH

Figura 15. Struttura dei primi ormoni regolatori ipotalamici, caratterizzati.

regolare la funzione anteipofisaria furono detti ipofisiotropi. Questo sforzo si concretizzò con la caratterizzazione di alcuni di questi (fig. 15), la cui

estrazione (a causa della bassa concentrazione) richiede la utilizzazione di molte migliaia di ipotalami.

La tappa successiva fu la comprensione e la caratterizzazione dei meccanismi di regolazione di questi neuroni peptidergici, quindi lo studio dell'azione dei neurotrasmettitori aminergici (fig. 16) e di altri neuropeptidi (fig. 17), degli ormoni prodotti dall'ipofisi che agiscono sull'ipotalamo con

Dopamina
Noradrenalina
Adrenalina
Serotonina
Acetil colina
Acido gamma amino butirrico
Istamina

Figura 16. Elenco dei neurotrasmettitori bioaminergici che intervengono nella regolazione dei neuroni peptidici ipotalamici.

Peptidi oppioidi
Vasopressina
Angiotensina II
Sostanza P
Neurotensina
Bombesina
Polipeptide intestinale vasoattivo
Colecistokinina
Gastrina
Motilina
ACTH

Figura 17. Elenco dei neuropeptidici che intervengono nella regolazione della secrezione ipotalamica. Effetto accertato o ipotizzato.

un feed-back corto e di quello più lungo delle ghiandole bersaglio dell'ipofisi tramite gli estrogeni, il testosterone, il progesterone, la tiroxina, la triiodotironina, il cortisolo (fig.18). Non ultima per importanza va ricordata anche l'azione delle prostaglandine (PGs).

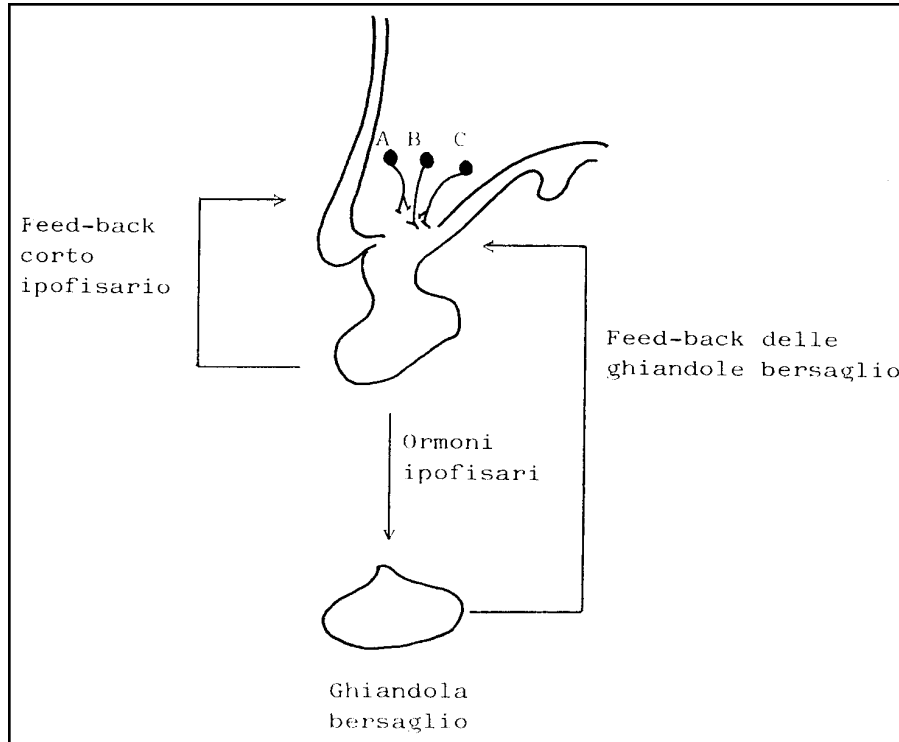


Figura 18. Regolazione degli ormoni ipofisiotropi ipotalamici peptidergici (B) da parte dei neuroni aminergici (A), di altri neuroni peptidergici (C) e dal feed back degli ormoni ipofisari e di altri ormoni prodotti dalle ghiandole «bersaglio» dell'ipofisi.

I due primi ormoni a cui abbiamo accennato, la vasopressina (vol. 1, fig. 13) e l'ossitocina (fig. 19), sono entrambe dei nonapeptidi, contengono cioè nove aminoacidi. Questi due ormoni derivano probabilmente da un unico precursore filogenetico che si trova ancora unico nei vertebrati che precedono, nella scala filogenetica, i mammiferi e che è denominato arginina vasotocina. La vasopressina si può trovare in due forme, nella maggior parte

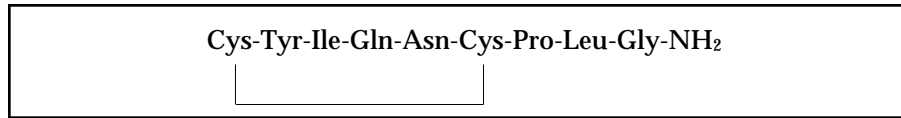


Figura 19. Struttura della ossitocina nei mammiferi (tranne il maiale).

dei mammiferi e nell'uomo è presente un residuo di arginina in posizione otto mentre in altre specie è presente un residuo di lisina. Questi ormoni una volta secreti sono veicolati dalla neurofisine, polipeptidi secreti dagli stessi neuroni, che hanno un peso molecolare di 100.000. Ciascuna specie ha almeno due o tre differenti neurofisine, comunque le neurofisine della stessa specie e quelle di specie differenti hanno caratteristiche fisico chimiche simili.

L'LHRH è un decapeptide caratterizzato dodici anni fa sebbene la sua esistenza fosse stata ipotizzata da oltre venti anni. La individuazione della struttura ha permesso la sintesi di questo peptide e la realizzazione di analoghi con attività maggiore o addirittura inibenti.

Il TRH è un tripeptide ma, nonostante la semplicità, la sua caratterizzazione ha richiesto oltre dodici anni di studi. Benché chimicamente stabile questo piccolo peptide viene rapidamente degradato nel plasma ad opera degli enzimi; il suo peso molecolare è 362 ma è un peptide straordinariamente potente: una molecola di TRH stimola la secrezione di 100.000 molecole di TSH. Anche nel TRH come per l'LHRH, esistono dei derivati potenti e anche per questo peptide è necessaria la presenza dell'intera molecola perché venga conservata l'attività biologica.

La somatostatina è un tetradecapeptide (quattordici aminoacidi) isolato casualmente per la prima volta nel tentativo di individuare l'ormone ipotalamico che stimola la secrezione di GH. Inizialmente si ritenne che l'effetto inibitorio sul GH fosse aspecifico, ma successivamente si comprese l'importanza della somatostatina oltre che a livello ipotalamico anche a livello pancreatico e gastrointestinale.

Nonostante i numerosi sforzi fatti per chiarire la struttura del fattore stimolante l'ormone della crescita (GHRF) che media l'incremento del GH in risposta a vari stimoli fisiologici, questa non è stata ancora chiarita. Numerosi ricercatori hanno documentato l'incremento di GH nel medium di cellule ipofisarie con l'aggiunta di estratti ipotalamici, ma nessuno degli stimolatori del GH (endorfine, sostanza P, colecistochinina, neurotensina, dopamina, serotonina, noradrenalina) agisce direttamente nelle cellule ipofisarie facendo quindi ritenere che i loro effetti siano mediati dal GHRF ancora sconosciuto, sebbene recentemente ne sia stata proposta la struttura consistente di 44 aminoacidi.

Il fattore rilasciante la corticotropina (CRF) è stato il primo dei fattori ipofisiotropi individuato, ma non ne è stata ancora chiarita la sua struttura. Alcuni ritengono che la vasopressina possa agire in alcune circostanze come CRF, infatti viene secreta anch'essa durante lo stress, stimola la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) sia in vivo che in vitro ed è stata trovata in alte concentrazioni nei vasi portali. Tuttavia anche altre sostanze possono essere chiamate con diritto CRF, tra queste uno o due peptidi simili all'alfa MSH, la vasotocina e un peptide con un peso molecolare più elevato che potrebbe essere un precursore del CRF.

Sembra sempre più chiaro comunque che lo stress stimoli la secrezione di più sostanze capaci di attivare la secrezione di ACTH, una di queste potrebbe essere un peptide di 42 aminoacidi recentemente isolato.

L'esistenza di un fattore stimolante la prolattina è stata ipotizzata sebbene non ne sia stata chiarita la struttura. In effetti il TRH è un potente PRF, tuttavia si ritiene che esistano altri fattori stimolanti la prolattina differenti dal TRH e non ancora caratterizzati.

Senza dubbio appare più importante la regolazione inibitoria dell'ipotalamo sulla secrezione di prolattina. E' oggi sicuro che la dopamina è il più importante fattore inibente la prolattina (PIF). Infatti la somministrazione di precursori che sono trasformati in dopamina sopprime la secrezione di questo ormone e numerosi agenti neurolettici triciclici così come derivati delle fenotiazine aumentano i livelli plasmatici di prolattina alterando il turnover della dopamina o bloccando i recettori dopaminergici delle cellule lattotrope ipofisarie. Molti ritengono comunque che esista un altro PIF differente dal precedente perché è stato individuato da estratti ipotalamici un fattore inibente la secrezione di PRL ma privo di attività dopaminergica.

I fattori regolanti l'ormone ipofisario MSH non sono stati individuati a differenza di quanto dimostrato in alcuni animali, anche perché l'uomo non ha un lobo ipofisario intermedio ben distinto e non secerne in circolo né l'alfa né il beta MSH.

Nel precedente volume si è già parlato della sintesi dei neurotrasmettitori catecolaminergici (adrenalina, noradrenalina e dopamina: vol. 1, pag. 23). Una volta sintetizzate le catecolamine vengono accumulate in granuli citoplasmatici nelle terminazioni nervose simpatiche e nelle cellule della midollare del surrene. Il trasporto all'interno dei granuli non è specifico per cui è possibile che altre amine vengano trasportate all'interno (falsi

neurotrasmettitori). La stimolazione nervosa ne determina la secrezione per un processo di esocitosi (fig. 20).

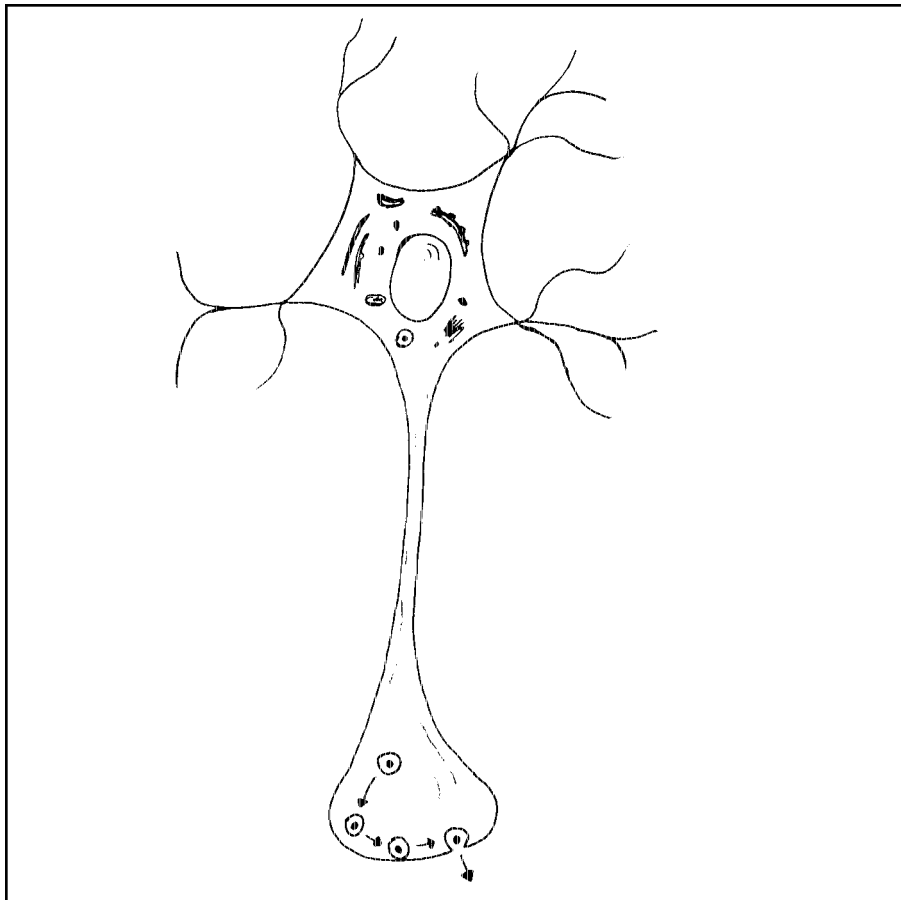


Figura 20. Rappresentazione schematica del processo di esocitosi dei granuli neuro secretori dalle terminazioni nervose. In evidenza il processo di estrusione nello spazio extracellulare che fa seguito alla fusione della membrana del granulo con quella cellulare.

Una volta secrete le catecolamine vengono rapidamente degradate per opera di enzimi plasmatici e escrete nelle urine (fig. 21) o ricaptate e accumulate nei granuli.

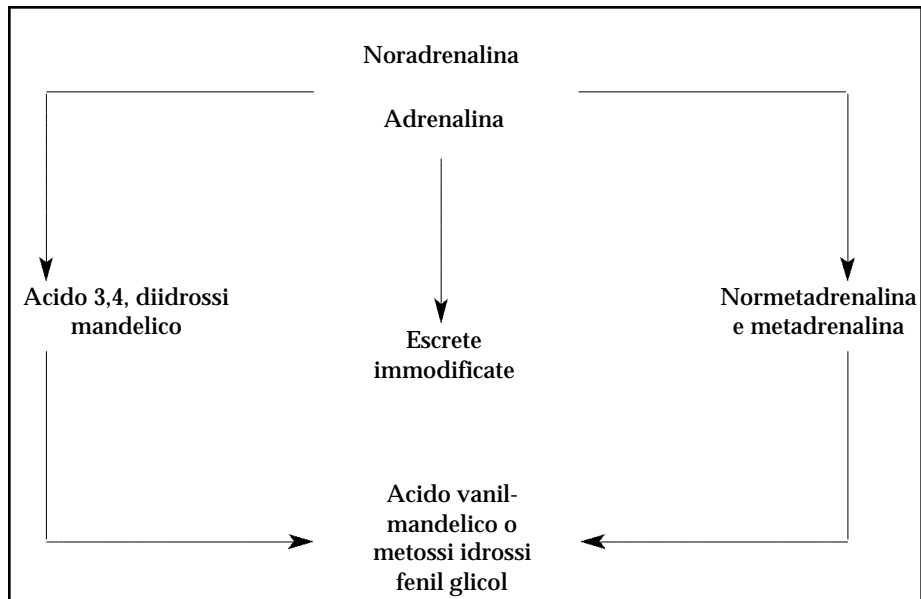


Figura 21. Catabolismo delle catecolamine adrenalina e noradrenalina.

La serotonina deriva dalla idrossilazione dell'aminoacido triptofano (fig. 22) per azione dell'enzima 5 idrossi triptofano decarbossilasi. I fattori che regolano la produzione di serotonina sono il contenuto dietetico di

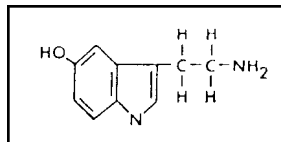


Figura 22. Formula di struttura della serotonina.

triptofano, la funzione epatica, lo stress psicologico e il metabolismo della noradrenalina. La serotonina che viene secreta dai neuroni deriva dalla sintesi della cellula stessa in quanto, sebbene sia presente nella dieta in una considerevole quantità, molta viene metabolizzata nel tubo digerente e la maggior parte nel fegato e nel polmone da una monoaminossidasi ed escreta nelle urine. Una volta sintetizzata, la serotonina viene accumulata nei granuli insieme all'ATP ed ad altre sostanze in attesa dello stimolo che ne causa la secrezione. Dopo che viene secreta, parte della serotonina può subire un processo di reuptake da parte delle terminazioni nervose; questo processo rappresenta il più importante meccanismo di inattivazione della serotonina (come anche di altre amine biogene quali le catecolamine).

L'acetil colina (fig. 23) sintetizzata per la prima volta nel 1867, è ampiamente distribuita nel sistema nervoso centrale. Oltre ad essere il

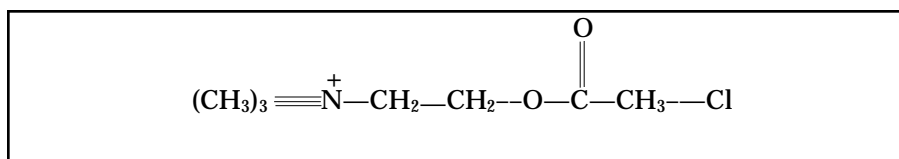


Figura 23. Formula di struttura dell'acetil colina (ACh).

mediatore di tutte le fibre parasimpatiche postgangliari, lo è anche di alcune fibre simpatiche postgangliari, delle fibre simpatiche e parasimpatiche pregangliari e dei motoneuroni dei muscoli scheletrici.

Viene sintetizzata per azione dell'enzima colinoacetilasi a partire dalla colina. Una volta sintetizzata viene accumulata in vescicole sinaptiche di dove viene liberata per esplicare la sua attività legandosi a recettori specifici distinti in due classi: nicotinici e muscarinici. Il primo tipo di recettore è stato isolato e parzialmente caratterizzato. Si tratta di una molecola asimmetrica di 255.000 daltons composta di subunità e il cui sito di riconoscimento è rappresentato dalla subunità di 40.000 dalton. I caratteri del recettore muscarinico sono meno documentati sebbene sembra che esistano numerose similitudini con quello nicotinico. L'acetil colina una volta secreta viene rapidamente degradata per opera dell'enzima colinesterasi.

L'istamina (fig. 24) è largamente distribuita in tutti i tessuti del corpo dove viene sintetizzata a partire dalla istidina e accumulata in granuli secretori simili a quelli delle catecolamine (come simile è il processo di secrezione di queste). La inattivazione avviene con un processo di metilazione o ossidazione.

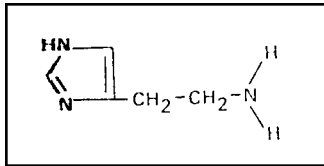


Figura 24. Formula di struttura dell'istamina.

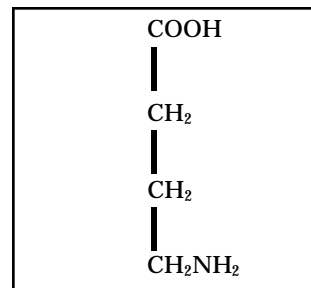


Figura 25. Formula di struttura dell'acido gamma amino butirrico (GABA).

L'acido gamma amino butirrico (fig. 25) è un acido largamente distribuito nell'encefalo, deriva dalla decarbossilazione dell'acido glutammico che a sua volta può essere sintetizzato nel cervello a partire dal glucosio; viene inattivato con una reazione di transaminazione.

E' stata dimostrata nell'ipotalamo l'esistenza di altri peptidi la cui funzione spesso non è chiara, distribuiti anche in altre aree del sistema nervoso centrale e nell'apparato digerente.

I peptidi oppioidi sono senza dubbio il gruppo più interessante. I primi peptidi oppioidi endogeni isolati da estratti cerebrali furono le enkefaline (fig. 26): pentapeptidi largamente distribuiti nell'ipotalamo.

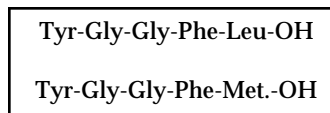


Figura 26. Struttura della leu-enkefalina e della met-enkefalina.

Successivamente venne chiarito che la sequenza della metenkefalina corrispondeva ad una identica sequenza nell'ormone beta lipotropina (beta

LPH) e che questo funge da preormone per parecchi peptidi oppioidi endogeni (ma non per le enkefaline).

Il più potente di questi peptidi è la beta endorfina, localizzata anche nell'ipotalamo sebbene in misura inferiore rispetto alle enkefaline e che corrisponde alla sequenza 61-91 della beta LPH. L'ACTH e la beta LPH originano a loro volta da un unico precursore denominato proopiocorticomelanotropina (fig. 27). Altri peptidi oppioidi isolati sono l'alfa endorfina e la gamma endorfina la cui sequenza corrisponde alla 61-76 e 61-77 rispettivamente della beta LPH. Più recentemente sono state isolate l'alfa neoendorfina la dinorfina e i probabili precursori delle enkefaline.

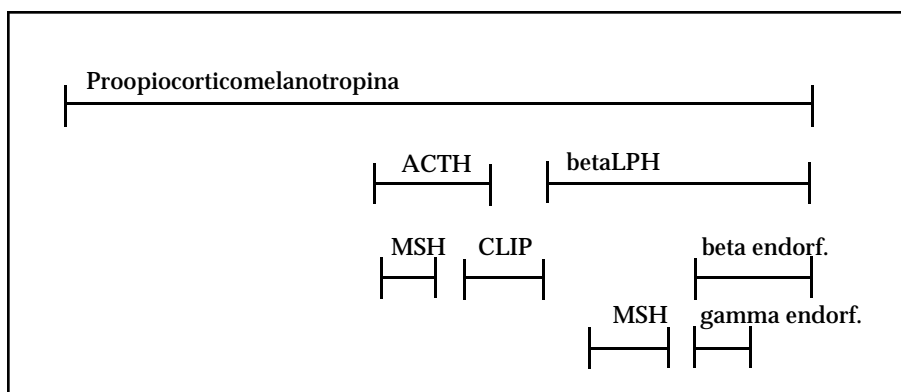


Figura 27. Rappresentazione schematica della proopiocorticomelanotropina e di alcuni dei peptidi che ne originano.

La neurotensina ha un peso molecolare di 1692 daltons ed è stata isolata inizialmente nell'ipotalamo bovino. La sua struttura è la stessa qualunque sia la sede da cui provenga.

Il polipeptide vasoattivo intestinale (VIP) è un peptide lineare composto da 28 aminoacidi, ha un peso molecolare di 3326 ed è stato isolato per la prima volta nel 1971, è un undecaptide (undici aminoacidi) ed è possibile trovarlo in varie forme molecolari.

La colecistochinina è un ormone eterogeneo: infatti si trovano in sedi diverse molecole di differente lunghezza aminoacidica, sebbene la forma più diffusa sia quella di 37 aminoacidi. Questo ormone deve il suo nome

all'iniziale effetto biologico dimostrato, successivamente fu chiarito che l'ormone chiamato pancreozimina (i cui effetti erano soprattutto legati alla stimolazione degli enzimi pancreatici) aveva la stessa struttura della CCK e che gli effetti e la distribuzione di questo ormone erano ben più ampi di quanto il nome dica.

La bombesina è stata isolata per la prima volta dalla cute del rospo nel 1973. E' un tetradecapeptide con un peso molecolare di 1620.

La motilina è stata isolata accidentalmente e successivamente caratterizzata nel 1978. E' composta di 22 aminoacidi ed ha un peso molecolare di 2698.

La gastrina è un polipeptide lineare eterogeneo in quanto è possibile trovarlo nella forma di 17 aminoacidi, di 34 aminoacidi ed in altre forme ancora.

Le prostaglandine (PGs), infine, sono una famiglia di lipidi la cui struttura di base è l'acido prostanico (fig. 28). Le principali prostaglandine

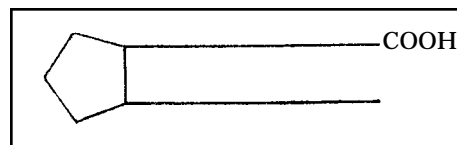


Figura 28. Struttura dell'acido prostanico.

sono classificate e in base ai gruppi funzionali legati all'anello dell'acido prostanico, al numero dei doppi legami della catena lineare e alla disposizione nello spazio dei gruppi idrossilici.

La sintesi delle prostaglandine avviene a partire dagli acidi grassi; nei mammiferi il più importante è l'acido arachidonico, che può derivare dai fosfolipidi e dal colesterolo per opera rispettivamente della fosfolipasi e della colesterolo esterasi.

Praticamente tutti i tessuti animali contengono una certa quota di prostaglandine sebbene non vengano accumulate come tali ma piuttosto prodotte istantaneamente a seguito di stimoli chimici e fisici.

4. Origine e distribuzione degli ormoni ipotalamici

Lo studio della distribuzione e dell'origine degli ormoni ipotalamici, ha avuto un enorme impulso con l'introduzione del dosaggio radio-immunologico che ha permesso la determinazione di piccole concentrazioni di ormone.

Queste informazioni sono state ulteriormente approfondite con la possibilità di rimuovere ed isolare i singoli nuclei ipotalamici e l'introduzione delle tecniche immunoistochimiche che hanno permesso la localizzazione degli elementi cellulari interessati nella produzione, trasporto ed accumulo dei neurormoni.

E' stato così dimostrato che i due ormoni secreti nella neuroipofisi: l'adiuretina e l'ossitocina, e le proteine di trasporto (le neurofisine) vengono sintetizzate nei nuclei ipotalamici sopraottico e paraventricolare. Alte concentrazioni di questi ormoni sono state trovate anche nell'eminenza mediana suggerendo la possibilità che possano regolare l'attività endocrina dell'adenipofisi.

La maggior parte dell'LHRH invece è localizzata e viene sintetizzata nella regione dell'eminenza mediana-nucleo arcuato, nel nucleo ventromediale e in altre regioni del sistema nervoso centrale extraipotalamiche.

Molto più complessa e a volte contraddittoria è la distribuzione del TRH. Sono state comunque individuate alte concentrazioni nella regione dell'eminenza mediana-nucleo arcuato, nel nucleo dorso mediale, nel nucleo preottico, nell'area periventricolare oltre che in altre regioni extraipotalamiche. Il TRH ipotalamico deriverebbe per la maggior parte dai nuclei dorso mediale, laterale, periventricolare e paraventricolare.

L'altro ormone ipotalamico caratterizzato chimicamente, la somatostatina, è stato trovato in alte concentrazioni nella regione dell'eminenza mediana-nucleo arcuato, nel nucleo ventromediale, nell'area periventricolare e in altre regioni del sistema nervoso centrale, periferico ed endocrino. I neuroni che producono la somatostatina ipotalamica pare siano comunque raggruppati nell'area periventricolare.

Il sistema dopaminergico è rappresentato dai neuroni del fascio tuberoinfundibulare dopaminergico, localizzati principalmente nel nucleo arcuato,

che si distribuiscono all'eminenza mediana; un secondo sistema origina dai nuclei arcuato e periventricolare e arriva con le sue fibre nella neuroipofisi costituendo il fascio tuberо-іpofisario (fig. 29).

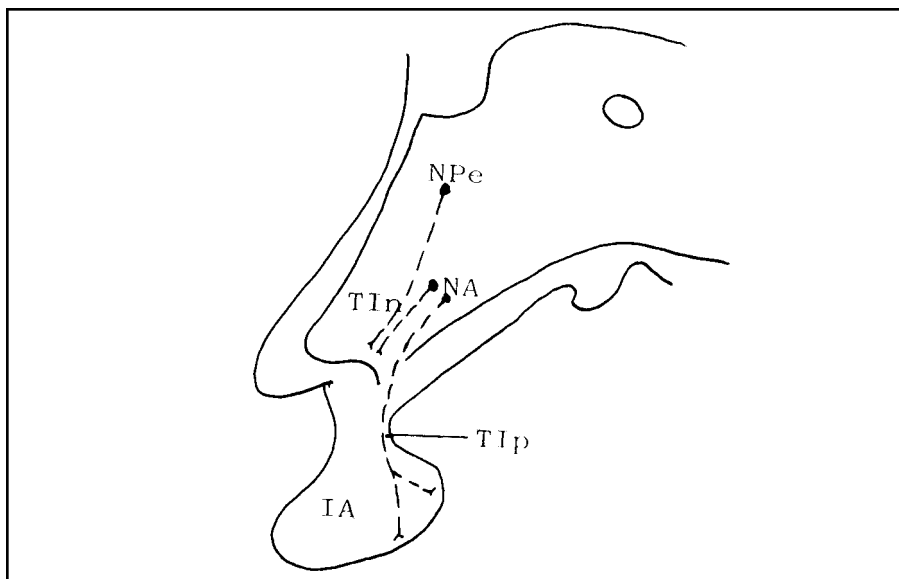


Figura 29. Distribuzione del sistema neuronale dopaminergico ipotalamico. Abbreviazioni: NPe, nucleo periventricolare; NA, nucleo arcuato; TIn, fascio tuberо infundibulare; TIp, fascio tuberо ipofisario; IA, ipofisi anteriore.

Inoltre dalle zone circostanti l'ipotalamo originano altri neuroni che proiettano le loro fibre in numerose aree ipotalamiche.

I neuroni del sistema noradrenergico che regolano la funzione endocrina ipotalamica distribuendosi in particolari nell'area periventricolare, dorso mediale e nell'eminenza mediana sono localizzati soprattutto nel

romboencefalo e in particolare nel locus ceruleus (fig. 30).

Le fibre serotoninergiche che proiettano nell'ipotalamo originano dal mesencefalo, ponte e midollo allungato (fig. 31) e in particolare dai nuclei



Figura 30. Rappresentazione schematica della via noradrenergica che regola la secrezione peptidergica ipotalamica. Abbreviazioni: NA, noradrenalina; IA, ipofisi anteriore.

del raphe, sebbene sia stato ipotizzato un sistema serotoninergico inraipotalamico.

I neuroni gabaergici sono distribuiti estesamente nell'ipotalamo ed esperimenti di isolamento dell'eminenza-mediana hanno dimostrato l'esistenza all'interno dello stesso ipotalamo di neuroni sintetizzanti l'acido gamma amino butirrico (GABA).

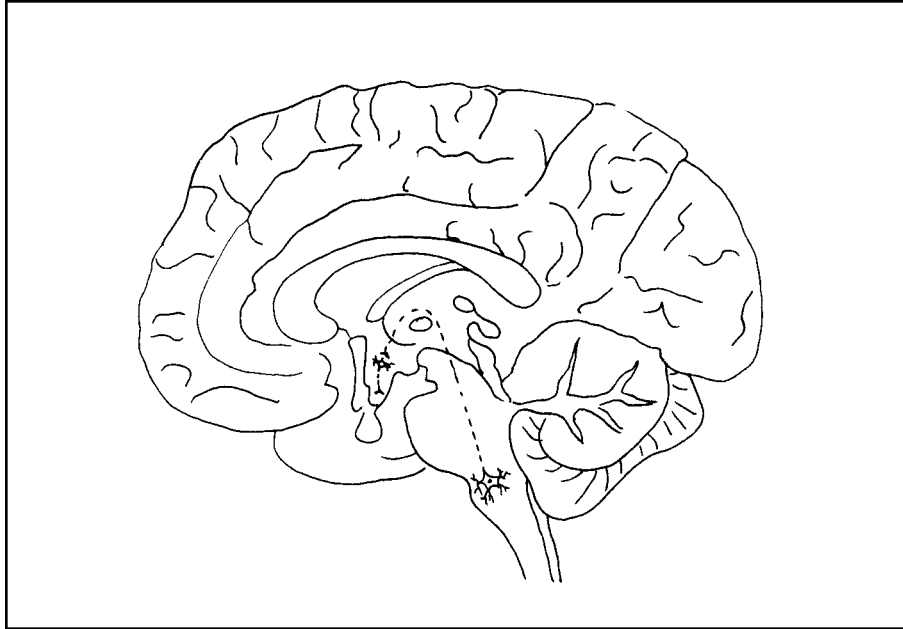


Figura 31. Rappresentazione schematica della via serotoninergica che regola la secrezione peptidergica ipotalamica.

Infine i neuroni del sistema colinergico sono distribuiti in tutti i nuclei ipotalamici compresi il nucleo arcuato e l'eminenza mediana, alcuni di questi costituirebbero la via tuberoinfundibolare colinergica simile a quella dopaminergica.

Molti peptidi sono largamente distribuiti nell'ipotalamo: le encefaline sono contenute in numerosi nuclei ipotalamici (sebbene in misura minore rispetto ad esempio alla ghiandola surrenalica) e tra questi il nucleo preottico, il periventricolare, il ventromediale, i nuclei mammillari, il nucleo arcuato e il nucleo paraventricolare dove coesiste negli stessi neuroni che producono la vasopressina e l'ossitocina e i cui assoni costituiscono la via ipotalamo-neuroipofisaria encefalinergica.

In minor misura anche la beta endorfina è presente nei nuclei ipotalamici.

La sostanza P è presente nel nucleo dorso mediale e ventromediale; la gastrina nella regione periventricolare, dorso e ventromediale; l'angiotensina II nel nucleo paraventricolare; il peptide vasoattivo intestinale nell'ipotalamo anteriore; la colecistochinina nel nucleo preottico, periventricolare e laterale; la neurotensina nell'eminenza mediana e nel nucleo preottico.

Lo sviluppo nella caratterizzazione biochimica degli ormoni ipofisiotropi ipotalamici è stato seguito dalla individuazione di questi stessi peptidi in altre sedi del sistema nervoso centrale e, sorprendentemente, anche al di fuori di questo.

Considerando infatti gli ormoni ipofisiotropi, il TRH e la somatostatina sono stati trovati in elevate concentrazioni in differenti zone del sistema nervoso centrale: nella corteccia cerebrale, nel midollo spinale, nella neuroipofisi, nella ghiandola pineale. Entrambi sono stati trovati nelle isole pancreatiche e nel tubo digerente.

L'LHRH a differenza dei due precedenti è localizzato quasi esclusivamente nell'ipotalamo e in minor misura nella ghiandola pineale, nei gangli simpatici nel mesencefalo e nell'amigdala.

La importante distribuzione extraipotalamica di questi ormoni, e soprattutto dei primi due, li pone quali candidati nel ruolo di neurotrasmettitori di rilievo al di fuori dell'ipotalamo.

5. Effetti degli ormoni ipotalamici

Gli ormoni ipotalamici hanno molteplici effetti e regolano direttamente o indirettamente numerose funzioni fisiologiche.

La vasopressina ad esempio determina un incremento della permeabilità del tubulo renale distale e di quello collettore con un aumento del riassorbimento di acqua, una contrazione della diuresi e l'eliminazione quindi di un'urina più concentrata. Oltre questo effetto alcuni ritengono che la vasopressina possa stimolare la diffusione passiva e il trasporto attivo di sodio nel tubulo renale. In dosi farmacologiche la vasopressina ha un'azione vasocostrittrice e stimola la secrezione di ACTH (e questo effetto viene sfruttato per stimolare l'ACTH nei test diagnostici).

La secrezione di ossitocina materna invece sembra giochi un ruolo importante nell'iniziare il travaglio del parto e la secrezione massiccia osservata potrebbe essere importante nel progressivo sviluppo delle contrazioni uterine. La secrezione di ossitocina da parte del feto potrebbe avere lo stesso ruolo considerato che questo ormone passa la placenta. Inoltre, l'ossitocina è importante nel processo di lattazione e in particolare nella eiezione riflessa del latte in quanto stimola la contrazione delle cellule mioepiteliali che circondano gli acini della ghiandola mammaria causando così l'espulsione del latte. In questo caso la secrezione fa seguito alla suzione ed è mediata, pare, da una via neuronale. Nell'uomo, l'ossitocina non ha una funzione ben chiara sebbene alcuni abbiano suggerito la possibilità che questo ormone intervenga nel regolare il trasporto dello sperma.

Alcuni ormoni o fattori ipotalamici hanno un'azione inibitrice sulla funzione ipofisaria mentre altri, al contrario, un'azione stimolatrice. L'interazione di questi due meccanismi opposti regola così la sintesi e la secrezione degli ormoni ipofisari che hanno un doppio controllo (PRL, GH, TSH, LH e FSH). D'altra parte l'azione degli ormoni ipotalamici non è spesso limitata alla regolazione di un solo ormone ipofisario.

L'LHRH stimola la sintesi e la secrezione dell'ormone luteinizzante (LH) e follicolostimolante (FSH) sia in vivo che in vitro, la sensibilità della gonadotropine è comunque differente: l'LH risponde rapidamente anche a brevi stimolazioni per via endovenosa e la risposta è direttamente proporzionale alla dose; la risposta dell'FSH avviene preferibilmente dopo stimolazione prolungata per infusione; il meccanismo di risposta è

comunque meno sensibile ed è difficile ottenere un incremento della risposta aumentando la dose di LHRH. Recentemente si è visto che dosi farmacologiche di LHRH possono essere utili nell'induzione dell'ovulazione, nel trattamento dell'ipogonadismo ipotalamico, nella terapia del criptorchidismo. Si tratta comunque di dati che richiedono ulteriore conferma.

Il TRH stimola la secrezione ipofisaria di TSH ma anche quella di prolattina. Il significato fisiologico di questo secondo effetto non è bene chiaro in quanto in numerose condizioni la secrezione di TSH e di prolattina sono dissociate. Così ad esempio nell'allattamento l'incremento della prolattina non è accompagnato da quello di TSH e, nel ratto, la somministrazione di un siero anti-TRH non ha alcun effetto sulla secrezione della prolattina. Tutto questo fa ritenere che il meccanismo di regolazione della prolattina da parte del TRH sia più complesso.

La somatostatina infine, inibisce la secrezione basale e stimolata del GH. Gli effetti della somatostatina sono però estremamente brevi e spesso si può associare un effetto rebound (incremento dei valori dopo la soppressione al di sopra di quelli di partenza). È stato anche dimostrato che la somatostatina inibisce la risposta del TSH al TRH, ha scarsi effetti sulla secrezione degli altri ormoni ipofisari mentre quella prodotta nel pancreas e nel tubo digerente inibisce la secrezione di insulina, glucagone, gastrina, colecistochinina, secretina, VIP ed altri ormoni.

Attualmente sono stati dimostrati numerosi effetti (diretti o mediati) sulla secrezione dell'ipofisi anteriore da parte degli altri neuropeptidasi ipotalamici (fig. 32).

	PRL	GH	LH	FSH	ACTH	TSH	AVP	OXT
Peptidi oppioidi	+	+	—	—	—	—	+	—
Neurotensina	+	+	+	+	+			
Sostanza P	±	+	+	+	—		+	
VIP	+	+	±					
Gastrina	—	+	—			—		
CCK	+	+	—			—		
Angiotensina II		+						
Bombesina	+	+						

Figura 32. Effetti endocrini causati da alcuni dei neuropeptidi ipotalamici sulla liberazione di ormoni secreti nell'ipofisi. (Effetti diretti o mediati a livello ipotalamico).

Ad esempio, le endorfine stimolerebbero la secrezione di GH, PRL e AVP mentre inibirebbero quella di TSH, gonadotropine, ACTH e ossitocina. Tutti o parte di questi effetti possono essere riprodotti con un analogo della met-enkefalina, sono bloccati dal naloxone (un antagonista dei recettori oppioidi) e non sono riprodotti con le sole cellule ipofisarie in cultura stando ad indicare una azione a livello ipotalamico. Tuttavia non tutti condividono questi risultati, inoltre spesso questi sono ottenuti nell'animale e non possono essere estesi all'uomo. D'altronde alcuni obiettano che ad esempio il naloxone viene usato in dosi farmacologiche e che comunque i risultati ottenuti con la sua somministrazione non necessariamente sono espressione di una specificità di azione.

La sostanza P invece, stimola la secrezione di GH, PRL, LH, FSH e AVP mentre inibisce la secrezione di ACTH (e PRL secondo altri); l'angiotensina II stimola il GH; la neurotensina stimola la secrezione di LH, FSH, GH, PRL e ACTH; il VIP stimola la secrezione di GH, PRL ed LH.

La bombesina stimola la secrezione di GH e PRL; la gastrina stimola la secrezione di GH e inibisce quella di PRL, TSH ed LH.

La colecistochinina stimola la secrezione di GH e PRL e inibisce quella di TSH ed LH.

La ubiquitaria distribuzione delle prostaglandine suggerisce l'importanza che hanno nelle funzioni delle cellule.

Originariamente le PGs furono isolate nel liquido seminale, ma all'interesse che queste possono avere sulle caratteristiche del liquido seminale, il numero e la motilità degli spermatozoi, se ne sono aggiunte altre dovute alla eccitante dimostrazione che elevati livelli di PGS nel plasma di donne gravide sono correlati con il travaglio indipendentemente dal periodo di gestazione suggerendo così l'importanza che queste possono avere nel travaglio e nel parto. Ben presto altre nozioni biologiche vennero attribuite alle PGs con la dimostrazione che potevano stimolare o inibire, a seconda della classe, la muscolatura bronchiale e vasale. A queste molteplici azioni biologiche suggerite o ipotizzate grazie anche alla individuazione di farmaci, come l'acido acetil salicilico, che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, si aggiungono anche altri effetti dimostrati sull'asse ipotalamo ipofisario anche se questi richiedono ulteriori verifiche. Infatti le PGs della serie E ed F possono stimolare il GH, la PRL e l'ACTH e pare certo che l'effetto sul GH e l'ACTH sia mediato a livello ipotalamico e ipofisario mentre l'azione sulla secrezione di PRL sia solo a livello neurale ipotalamico; inoltre l'iniezione

intraventricolare della PGF_{2a} stimola anche la secrezione della gonadotropine per un'azione a livello ipotalamico.

Va brevemente ricordato che alcune zone ipotalamiche hanno differenti funzioni non endocrine. In particolare alcune zone mediano l'attività generale del simpatico e parasimpatico intervenendo nella regolazione del sistema cardiovascolare, respiratorio e digerente. Altre zone intervengono nei processi di termoregolazione, nella insorgenza degli stimoli della sete e della fame, nel comportamento sessuale, nei ritmi biologici, nella comparsa di emozioni quali paura, rabbia, piacere e repulsione.

6. Regolazione della secrezione e meccanismo di azione degli ormoni ipotalamici

La secrezione degli ormoni ipotalamici è sottoposta a numerosi meccanismi di regolazione estremamente complessi e non ancora completamente chiariti.

La secrezione di vasopressina è regolata dalle modificazioni della osmolalità plasmatica, del volume e pressione sanguigna e infine da stimoli psicologici. Il più importante di tutti questi è senza dubbio rappresentato dalla modificazione della osmolalità plasmatica. Esistono a questo scopo dei recettori localizzati nell'ipotalamo (osmocettori) capaci di stimolare la secrezione di vasopressina per incrementi della osmolalità dell'1%. Alla ricezione delle modificazioni del volume plasmatico sono deputati dei recettori localizzati nell'atrio sinistro e i barocettori dell'arco aortico e del seno carotideo. Gli impulsi di questi recettori stimolati da una diminuzione del volume ematico quale si verifica ad esempio nel corso di una emorragia o durante l'attività fisica, viaggiano lungo il nervo vago, i nervi aortici e il glossofaringeo per raggiungere il diencefalo e stimolare, quando necessario, la secrezione di vasopressina. Sebbene le modificazioni della osmolalità plasmatica sembrino le più importanti nel regolare la secrezione di questo ormone, va tenuto conto che una importante deplezione del volume può superare il controllo mediato dagli osmocettori.

Un terzo meccanismo di controllo è rappresentato dagli stimoli psicologici quali il dolore e lo stress, tutte condizioni che stimolano la secrezione di vasopressina.

Gli stimoli che determinano un incremento della secrezione di ossitocina originano perifericamente da aree quali l'utero e la mammella. Durante la lattazione la stimolazione del capezzolo da parte del neonato stimola la secrezione di ossitocina attraverso una via neuronale.

Anche la stimolazione della vagina e dell'utero stimola la secrezione di questo ormone e questo potrebbe essere il meccanismo alla base dell'incremento di ossitocina durante il travaglio di parto.

La secrezione di LHRH viene regolata da complessi meccanismi, gli steroidi gonadici hanno un duplice effetto sulla secrezione di questo ormone nella donna. Infatti la castrazione e quindi la eliminazione del feed back negativo di questi steroidi causa un incremento della secrezione di LHRH che viene inibita dalla somministrazione di estradiolo.

Oltre questo effetto inibitorio l'estradiolo ha anche un effetto stimolatorio

nella fase preovulatoria. Nell'uomo esiste solo il feed back negativo; anche in questo caso la castrazione determina un incremento di LHRH che viene soppresso dalla somministrazione di testosterone o estradiolo. Senza dubbio i neuroni secernenti LHRH sono in rapporto sinaptico con gli altri neuroni aminergici o peptidergici che ne influenzano l'attività come dimostrato da studi di istochimica fluorescente e farmacologici (fig. 33). Infatti la noradrenalina stimola la secrezione di LHRH (e i farmaci che bloccano i recettori alfa adrenergici o inibiscono la sintesi di catecolamine la bloccano) mentre il sistema serotoninergico e dopaminergico la inibiscono anche se esistono talvolta dati contrastanti. I peptidi oppioidi (con le dovute riserve)

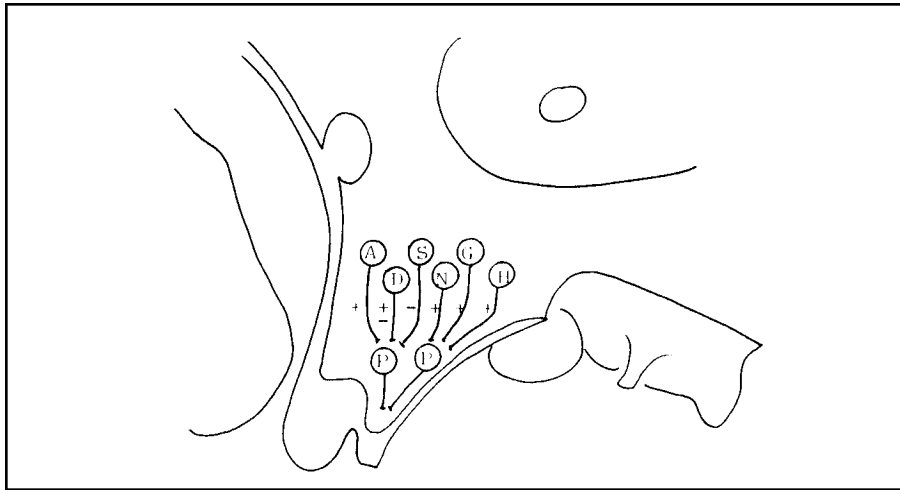


Figura 33. Effetti dei neurotrasmettitori sulla secrezione dell'ormone LHRH. Abbreviazioni: A, acetil colina; D, dopamina; S, serotonina; N, noradrenalina; G, acido gamma amino butirrico; H, istamina; P, neuroni peptidergici.

agendo a livello ipotalamico, inibiscono la secrezione di gonadotropine. Nell'uomo infatti il blocco dei recettori oppioidi con naloxone è in grado di incrementare la secrezione di LH.

Le prostaglandine hanno differenti effetti sulla secrezione di LHRH perché le PGE2 e le PGF2a ne stimolano la secrezione mentre le PGE1 non hanno effetti. Questa azione è bloccata dagli inibitori della sintesi di prostaglandine quali l'aspirina e l'indometacina.

Infine la somministrazione di LHRH amplifica la risposta delle gonadotropine ad una seconda somministrazione dello stesso mentre l'LH e la PRL avrebbero un effetto inibitorio sulla secrezione ipotalamica di LHRH rappresentando così un ulteriore meccanismo di controllo (feed back corto).

Meno chiari sono i dati sulla regolazione della secrezione del TRH. Gli ormoni tiroidei inibiscono agendo anche a livello ipotalamico la secrezione di TSH (e in questa azione la triiodotironina è cinque volte più potente della tiroxina). Infatti l'impianto o l'iniezione ipotalamica di ormoni tiroidei in animali sani o ipotiroidei determina una riduzione della secrezione di TRH. Lo studio della secrezione di TRH con l'uso di farmaci agonisti ed antagonisti della noradrenalina ha suggerito la esistenza di una via noradrenergica stimolatrice del TRH. Anche il ruolo della serotonina sulla secrezione di TRH nell'uomo è poco chiara. Anche se la somministrazione del precursore 5 idrossi triptofano sopprime la secrezione di TRH e quindi di TSH, i risultati con i farmaci sono spesso non conclusivi per la mancanza della specificità di azione.

La via dopaminergica sembrerebbe inibire l'attività dei neuroni secernenti il TRH come pure la via istaminergica (fig. 34).

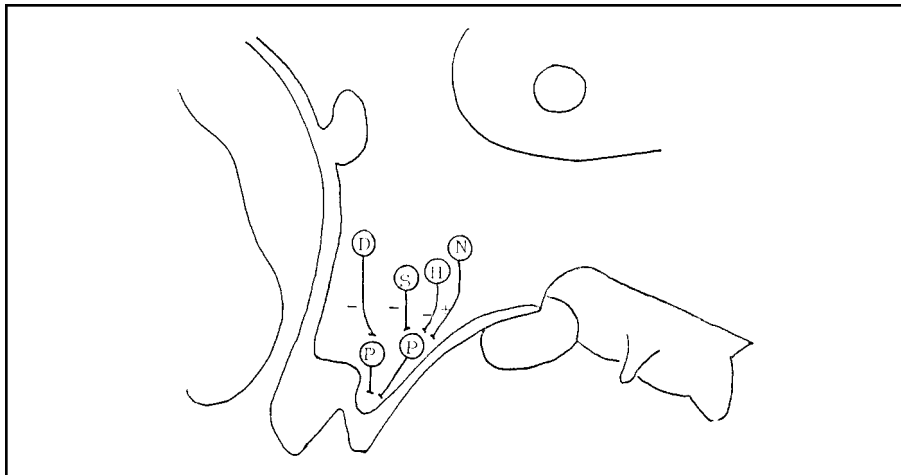


Figura 34. Effetti dei neurotrasmettitori sulla secrezione di TRH. Abbreviazioni: vedi fig. 33.

Il significato fisiologico di tutti questi dati richiede ulteriori ricerche per essere chiarito. Anche il TSH infine con un feed back corto inibisce la secrezione di TRH mentre non sembra che le prostaglandine interferiscano con la sua secrezione. L'azione di altre zone extraipotalamiche (quale la ghiandola pineale che sembra inibisca la secrezione di TRH) richiede ulteriori studi.

I sistemi aminergici contribuiscono alla regolazione di questi neuroni peptidergici (fig. 35) e mediano l'azione del sistema nervoso centrale extraipotalamico come l'ippocampo che è legato alla stimolazione della secrezione del GH nel sonno e i nuclei amigdaloidi legati all'incremento del GH in risposta allo stress fisico ed emotivo.

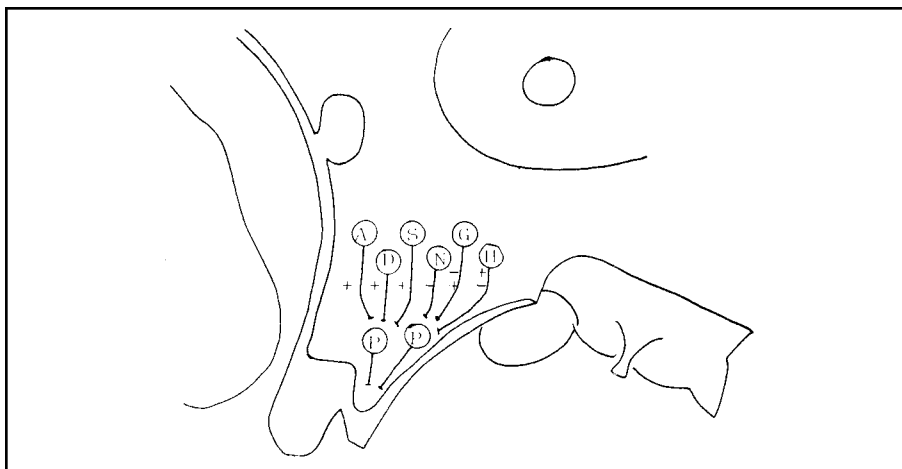


Figura 35. Effetti dei neurotrasmettitori sugli ormoni ipotalamici che regolano la secrezione del GH. Abbreviazioni: vedi fig. 33.

La dopamina ed il suo precursore, la dopa, stimolano la secrezione del GH come anche la serotonina e l'acetil colina. La stimolazione dei recettori

alfa adrenergici stimola mentre quella dei beta inibisce la secrezione di GH. Infatti la stimolazione nell'uomo dei recettori α_2 adrenergici con la clonidina stimola la secrezione del GH mentre il blocco dei recettori beta con propranololo potenzia la risposta del GH all'I-dopa ed ad altri stimoli. I dati sul sistema istaminergico sono spesso contraddittori (sebbene sembra che prevalga un effetto stimolatorio) come contraddittorie sono le conclusioni sul sistema gabaergico. Sarebbe inoltre che ciascuna classe di queste amine possa mediare specificamente la risposta del GH ai vari stimoli fisiologici. Così la secrezione del GH indotta dal sonno sarebbe mediata dalla via serotoninergica mentre quella indotta dall'ipoglicemia e dall'esercizio fisico sarebbe mediata dalla via alfa adrenergica. Anche gli altri neuropeptidi intervengono nella regolazione del GH: la beta endorfina, la colecistochinina, il peptide vasoattivo intestinale e la neurotensina stimolano tutti il GH mentre la sostanza P lo inibisce. Il GH stesso infine, come gli altri ormoni ipofisari, regola con un feed back corto la secrezione degli ormoni ipotalamici che ne controllano la secrezione.

La secrezione di prolattina (come quella di ACTH e GH) risponde a numerosi stimoli come il sonno, la suzione della mammella, lo stress fisico ed emotivo (infatti insieme all'ACTH e al GH è definito ormone da stress).

A differenza degli altri ormoni ipofisari, il più importante meccanismo regolatore ipotalamico è di tipo inibitorio ed è mediato dai PIF tra cui è la dopamina prodotta dai nuclei arcuati e secreta nell'ipofisi mediana. Questa amina è infatti capace di agire direttamente sulla cellula ipofisaria sia in vivo che in vitro e ridurre la secrezione di PRL.

Anche l'acetil colina inibirebbe la secrezione di PRL sebbene questo dato non sia stato confermato in modo inequivocabile nell'uomo. Esistono poi i fattori stimolanti la secrezione di prolattina (PRF) tra i quali il TRH che è capace di stimolare la secrezione di prolattina in dosi basse (come quelle che causano il più piccolo incremento di TSH dosabile). La somministrazione di serotonina e del suo precursore triptofano determina un incremento dei livelli di PRL che viene soppressa dagli antagonisti serotoninergici; l'infusione di GABA nei ventricoli laterali nel ratto stimola la secrezione di PRL come anche nell'uomo la somministrazione di istamina induce un significativo incremento dei livelli plasmatici di PRL e anche la noradrenalina stimolerebbe la secrezione di questo ormone anche se non è sempre chiara la reale importanza fisiologica (fig. 36).

I neuropeptidi quali la neurotensina, la sostanza P e il VIP stimolano tutti la secrezione della prolattina e questa insieme agli estrogeni partecipa alla regolazione ipotalamica attraverso l'attività del sistema tuberoinfundibulare dopaminergico.

La secrezione di CRF viene controllata dal livello plasmatico dei glicocorticoidi, che la inibiscono con un meccanismo di feed-back, e dai neurotrasmettitori (fig. 37). L'acetil colina e la serotonina stimolano la secrezione, la noradrenalina la inibisce. Non sembra invece che il sistema dopaminergico intervenga nei processi di regolazione del CRF.

Un altro possibile regolatore della secrezione di CRF potrebbe essere l'ACTH stesso (che può refluire lungo il circolo portale oltre che a trovarsi nello stesso ipotalamo neuroni che contengono e sintetizzano ACTH). Infine altri neuropeptidi oppioidi potrebbero interferire fisiologicamente regolandone la secrezione.



Figura 36. Effetti dei neurotrasmettitori sugli ormoni ipotalamici che regolano la secrezione del PRL. Abbreviazioni: vedi fig. 33.

Numerosi gruppi di ricercatori hanno isolato dei fattori ipotalamici che influenzano la secrezione di MSH. Alcuni risultati ottenuti nei ratti e in altri animali non sono stati confermati nell'uomo anche perché l'uomo a differenza di altre specie non ha un lobo intermedio.

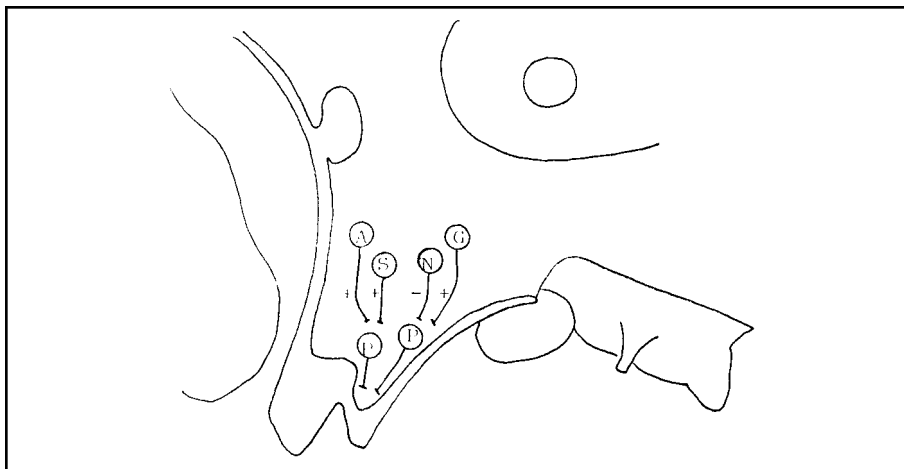


Figura 37. Effetti dei neurotrasmettitori sulla secrezione del CRF. Abbreviazioni: vedi fig. 33.

Tutti gli ormoni ipotalamici che abbiamo considerato sono solubili nell'acqua e quindi, come abbiamo già visto nel precedente volume, non passano facilmente la barriera lipidica rappresentato dalla membrana cellulare ma si legano e stimolano dei recettori localizzati sulla membrana stessa che riconoscono l'ormone. La combinazione del recettore con l'ormone innesca quindi una catena di eventi che determina alla fine la risposta biologica della cellula all'ormone. I recettori per gli ormoni ipotalamici sono ovviamente estremamente specifici e talvolta, si suddividono in sottoclassi per le differenti risposte che la loro stimolazione determina.

Così, per i peptidi oppioidi si distinguono in recettori mu, epsilon, delta (ed altri), quelli adrenergici si distinguono in alfa e beta e possono essere

ulteriormente distinti in alfa1, alfa2, beta1 e beta2; i recettori per l'acetilcolina sono distinti almeno in due classi: quelli muscarinici e quelli nicotinici; quelli per l'istamina in H1 e H2; i recettori per la serotonina sono ancor meno caratterizzati. I fenomeni successivi alla attivazione dei recettori di membrana sono simili molto spesso. In genere si registra un incremento nella cellula bersaglio dell'AMP ciclico che rappresenta il secondo messaggero: questo appare il meccanismo per la vasopressina, l'ossitocina, l'LHRH, il TRH, il CRF, le catecolamine, le indolamine, l'istamina e i peptidi oppioidi. Altre volte si nota un decremento dell'AMPc: è il caso della somatostatina, o l'incremento di altri nucleotidi quali l'incremento del GMPc (la serotonina) o modificazioni della permeabilità di membrana per gli ioni sodio e calcio come si verifica per i peptidi oppioidi, la somatostatina, l'istamina e la serotonina.

L'azione del secondo messaggero nella cellula bersaglio può determinare un aumento o una riduzione della sintesi e della secrezione di un ormone come nel caso degli ormoni ipofisiotropi, attraverso processi di fosforilazione o defosforilazione di enzimi che così vengono attivati o inattivati oppure modificando la velocità di metabolismo di altri ormoni.

7. Cenni sulle malattie ipotalamiche

Numerose sono le cause dei quadri clinici legati alle alterazioni ipotalamiche. Talvolta si tratta di malformazioni congenite come gli amartomi (tumori benigni costituiti da differenti tipi di tessuti); altre volte si tratta di lesioni vascolari, frequentemente secondarie a traumi, molto raramente secondarie a fenomeni di embolizzazione o trombosi. I traumi cranici molto spesso sono causa di alterazioni ipotalamiche, le lesioni possono essere permanenti o transitorie e i quadri clinici possono andare dal diabete insipido ad alterazioni della funzione sessuale.

Il meccanismo delle lesioni ipotalamiche conseguenti a trauma è probabilmente legato allo stiramento dei vasi ipotalamici per il brusco movimento del cervello all'interno della scatola cranica. Un'altra patologia che può essere causa di malattia ipotalamica sono i tumori primitivi (gliomi, emangiomi, craniofaringiomi, ependimomi, medulloblastomi); altre volte il tumore ipotalamico rappresenta una metastasi (localizzazione secondaria a partenza da altra sede). Altre volte, tumori delle zone adiacenti (faringiomi, meningiomi) possono causare alterazioni nell'ipotalamo con un meccanismo compressivo, in questi casi molto spesso i sintomi endocrini sono preceduti da altre manifestazioni. Infiammazioni acute possono interessare il rivestimento dell'encefalo (le meningi) e quindi l'ipotalamo basale.

In genere non compaiono sintomi endocrini per il rapido decorso della malattia. Se il processo infiammatorio è cronico (come in corso di meningite tubercolare, sarcoidosi e istiocitosi) questo tende in genere a coinvolgere la base del cervello causando quadri clinici quali il diabete insipido o l'atrofia ipotalamica secondaria.

Altre cause di patologia ipotalamica sono rappresentate dalle malattie degenerative che possono coinvolgere la corteccia cerebrale come l'ipotalamo, tuttavia raramente in questo caso sono stati registrati sintomi endocrini. Altre cause poco frequenti di patologia ipotalamica sono la resezione del peduncolo ipofisario (che viene praticata nel trattamento del carcinoma della mammella e nella patologia retinica diabetica) e che causa alterazioni del nucleo supraottico e paraventricolare le cui fibre passano nel peduncolo; l'impianto di aghi di ittrio 90 nell'ipofisi per il trattamento dei tumori ipofisari (che può causare delle lesioni necrotiche nell'ipotalamo sovrastante). Raramente il deficit della vitamina tiamina che interessa tutte le cellule del sistema nervoso determina la comparsa di sintomi endocrini.

Qualunque sia la causa della patologia ipotalamica, i quadri clinici che queste lesioni causano determinano spesso una bizzarra combinazione di segni e sintomi, conosciuti da lungo tempo, che comprendono quelli

endocrini, alterazioni viscerali, disturbi metabolici e alterazioni del comportamento. Una tale combinazione di sintomi è dovuta alla interruzione del controllo di queste differenti funzioni topograficamente vicine.

Da un punto di vista fisiopatologico, le alterazioni secondarie a patologia ipotalamica possono essere riportate a tre grossi gruppi: 1) deficit degli ormoni ipotalamici; 2) alterazione della regolazione degli ormoni ipofisari da parte di quelli ipotalamici; 3) manifestazioni non endocrine.

Sebbene poco caratterizzati si può ipotizzare che un deficit degli ormoni ipotalamici possano causare dei quadri clinici tipici del deficit dei corrispondenti ormoni ipofisari.

Così nel caso dell'LHRH un esempio caratteristico è rappresentato dalla sindrome di Kallman, situazione ereditaria in cui il deficit delle gonadotropine (secondario) è associato alla incapacità di distinguere gli odori (anosmia). Anche altri processi patologici possono determinare un deficit di LHRH, il risultato sarà un mancato o ritardato sviluppo sessuale se si verifica in soggetti prima della pubertà, se invece si verifica dopo, il quadro sarà caratterizzato da una atrofia delle gonadi (con tutte le sequele legate alla riduzione degli ormoni gonadici quali la diminuzione della libido, amenorrea nella donna etc.).

Il deficit di TRH causa un quadro clinico di ipotiroidismo le cui manifestazioni cliniche variano in relazione all'età di insorgenza: in età neonatale il quadro è quello del cretinismo, più avanti si ha un quadro di ritardo della maturazione puberale nei ragazzi, e, negli adulti comparirà intolleranza al freddo, diminuzione della capacità di concentrazione, mixedema, costipazione, aumento del peso, metrorragie nella donna. Questi quadri possono essere causati da uno qualsiasi dei fattori elencati e raramente si manifestano isolatamente.

Il deficit di GHRF sembra rappresentare la più importante causa di nanismo idiopatico. Talvolta si tratta di un deficit dei processi di sintesi e di secrezione, altre volte rappresenta invece la manifestazione di una lesione ipotalamica. Tuttavia ulteriori studi sono necessari per chiarire meglio ed individuare queste condizioni.

Il deficit di PIF determinerebbe ovviamente un incremento dei livelli di PRL che a sua volta può causare un quadro clinico detto di iamenorrea galattorrea di cui si parlerà.

Altre volte le manifestazioni neuroendocrine sono dovute ad una alterata regolazione degli ormoni ipofisari da parte di quelli ipotalamici.

Così nel caso dell'LHRH i quadri clinici che si incontrano sono quelli della pubertà precoce vera che è caratterizzata nel ragazzo dall'inizio della secrezione puberale di androgeni e l'inizio della spermatogenesi prima dei nove anni, mentre nelle ragazze è caratterizzata dall'inizio della secrezione

di estrogeni e dell'attività ovarica ciclica prima degli otto anni, in sintesi si tratta quindi di un precoce inizio della normale attività gonado-ipotalamo-ipofisaria. Oppure si può avere la comparsa di un quadro detto di amenorrea psicogena, caratterizzata dalla cessazione del normale ciclo mestruale in una giovane donna non gravida che ha dimostrabili anomalie cerebrali e dell'asse gonado-ipofisario.

Le alterazioni della secrezione di prolattina sono individuabili quando queste si accompagnano ad iperprolattinemia.

Nel caso del GH, la sua alterata regolazione qualora ne determinasse una riduzione dei livelli, può causare un quadro clinico di ritardo staturale se si verifica durante il processo di accrescimento, mentre appare meno chiaro se possa verificarsi un incremento della secrezione secondario ad alterazione ipotalamica con conseguente acromegalia o gigantismo.

Infine, poiché l'ipotalamo è coinvolto, oltre che nella funzione endocrina, anche nella regolazione delle funzioni viscerali e nel comportamento, talvolta, una lesione ipotalamica può causare importanti turbe del comportamento quali rabbia, riso, pianto, alterazioni del sonno, allucinazioni, eccessiva attività sessuale, comportamento antisociale. Altre volte compare una marcata anoressia o un quadro di iperfagia con obesità, alterazioni dello stimolo della sete, ipo o ipertermia e inspiegate fluttuazioni della temperatura corporea. Ancora meno frequenti manifestazioni possono essere una alterazione della sudorazione, cianosi delle estremità, perdita del controllo degli sfinteri e rarissime patologie ereditarie.

Bibliografia

- Barrington E.J.W. (ed.): *Hormones and evolution*, Huntington, N.Y., Robert Krieger 1979.
- Besser G.M. (ed.): *The hypothalamus and pituitary*. *Clinics in Endocrinol. And Metabol.* 6: 1, 1977.
- Bisset G.W.: *Neurohypophysial hormones*. In *Peptide hormones*, J.A. Parson, Ed. Baltimore, University Park Press 145-177, 1976.
- Cassano C., e Andreani D.: *Trattato Italiano di Endocrinologia*. Soc. Ed. Universo, Roma, 1977.
- Chiodini P.G., Liuzzi A. (eds): *The regulation of Growth Hormone secretion*. *Annual Research Reviews*. Vol. I, Montreal, Eden Press, 1979.
- Donovan B.T.: *The portal vessels, the hypothalamus and the control of reproductive function*. *Neuroendocrinology* 25: 1, 1978.
- Fuxe K., Hokfelt T., e Luft R. (eds): *Central regulation of the endocrine system*. New York, Plenum Press, 1979.
- Goldstein A.: *Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain*. *Science* 193: 1081, 1976.
- Guillemin R.: *Peptides in the brain: The new endocrinology of the neuron*. *Science* 202: 390, 1978.
- Hayward J.N.: *Functional and morphological aspects of hypothalamic neurons*. *Physiol. Rev.* 57: 574, 1977.
- Jeffcoate S.L., e Hutchinson J.S.M. (eds): *The endocrine hypothalamus*. London Academic Press, 1978.
- Krulich L.: *Central neurotransmitters and the secretion of prolactin, GH, LH and TSH*. *A. Rev. Physiol.* 41: 603, 1979.
- Martin J.B., Reichlin S. et al.: *Clinical Neuroendocrinology*. Philadelphia F.A. Davis C., 1977;

- Martini L., e Besser G.M.: *Clinical Neuroendocrinology*. New York, Academic Press, 1977.
- Martini L., e Besser G.M. (eds): *Clinical Neuroendocrinology*. New York, Academic Press, 1978.
- Martini L., and Ganong W.F. (eds): *Frontiers in neuroendocrinology*. New York, Raven Press; vol. 5, 1978; vol. 6, 1980; vol. 7, 1982.
- Martini L., Massa R., Motta M. e Zanisi M.: Recent views on the mechanism controlling LH and FSH secretion 354-388, in "Male fertility and sterility". R.E. Mancini e L. Martini Eds, Academic Press, London 1974.
- McCann, S.M. (ed): *Endocrine physiology*. Baltimore, University Park Press, 1977.
- McCann S.M.: Control of anterior pituitary hormone release by brain peptides. *Neuroendocrinology* 31: 355, 1980.
- Müller E.E., Nistico G., et al. (eds): *Neurotransmitters and anterior pituitary function*. New York, Academic Press, 1977.
- Oliver C., Mical R.S. et al.: Hypothalamic-pituitary vasculature: evidence for retrograde blood flow in the pituitary stalk. *Endocrinology* 101 (2): 598, 1977.
- Reichlin S., Baldessarini R.J., et al. (eds): *The hypothalamus*. New York, Raven Press, 1978.
- Robertson G.L.: The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Progr. Horm. Res.* 33: 333, 1977.
- Sachs B.A. (ed): *The brain and the endocrine system*. *The medical clinics of North America* 62: 2, 1978.
- Schally A.V.: Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland: Is implications for the control of reproductive processes. *Science* 202: 18, 1978.
- Tolis G., Labrie F., Martin J.M. e Naftolin F. (eds): *Clinical neuroendocrinology*. New York, Raven Press, 1979.
- Tronchetti I.: *Manuale pratico di Endocrinologia*. Ed. Medico-Scientifiche. Torino, 1976.

Vale W., Rivier C., et al.: Regulatory peptides of the hypothalamus. *Ann. Rev. Med.* 39: 473, 1977.

Vande Wiele R.L., Bogumil J. et al.: Mechanism regulating the menstrual cycle in women. *Recent prog. Horm. Res.* 26: 63, 1970.

Weiner R.I. e Ganong W.F.: Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol. Rev.* 58: 905, 1978.

Williams R.H.: *Textbook of Endocrinology.*

W.B. Saunders Company Philadelphia-London-Toronto, 1981.

Indice

Premessa	»
Introduzione	»
Struttura e vascolarizzazione dell'ipotalamo	»
Trasporto degli ormoni ipotalamici	»
Ormoni ipotalamici e loro struttura	»
Origine e distribuzione degli ormoni ipotalamici	»
Effetti degli ormoni ipotalamici	»
Regolazione della secrezione e meccanismo di azione	»
degli ormoni ipotalamici	»
Cenni sulle malattie ipotalamiche	»
Bibliografia	»
Indice	» 49

Caleidoscopio

Italiano

1. Rassa S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassa S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 1, numero 2

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Commerciale

Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti

Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite[®], Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Giugno 1983

Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano